PCT .

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

R GEISTIGES EIGENTUM ales Bûro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5:

C07D 401/12, C07B 57/00

4 1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 92/08716

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

29. Mai 1992 (29.05.92)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP91/02096

(22) Internationales Anmeldedatum:

6. November 1991 (06.11.91)

(30) Prioritätsdaten:

P 40 35 455.5

8. November 1990 (08.11.90) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postf. 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KOHL, Bernhard [DE/DE]; Heinrich-v.-Tettingenstr. 35a, D-7750 Konstanz 19 (DE).

(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): SENN-BILFINGER, Jörg ; Säntisstraße 7, D-7750 Konstanz (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postf. 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), CS, DE, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU+, US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: SEPARATION OF ENANTIOMERS

(54) Bezeichnung: ENANTIOMERENTRENNUNG

(57) Abstract

The invention concerns configurationally homogeneous, enantiomerically pure pyridylmethylsulphinyl-1H-benzimidazoles, a method of preparing them, and new intermediates necessary for the preparation.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft konfigurativ einheitliche, enantiomer reine Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und neue Zwischenprodukte, die in dem Verfahren benötigt werden.

+ BESTIMMUNGEN DER "SU"

Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

					•
AT	Österreich	ES	Spanicn	ML	Mali
AU .	Australien	Fì	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinca	NO	Norwegen
8J	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR-	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JР	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP.	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Kores	su+	Soviet Union -
CI	Côte d'Ivoire	u	Liechtenstein	TD	Tschad
СМ	Kamerun "	LK	Sri Lanka	TG	Togo .
CS.	Tschechoslowakei	w	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		•
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Enantiomerentrennung

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Auftrennung von chiralen Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen in ihre Enantiomeren. Die Enantiomeren werden in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet.

Stand der Technik

In einer Vielzahl von Patentanmeldungen und Patenten werden Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole beschrieben, die magensäuresekretionshemmende Eigenschaften besitzen. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung seien hier beispielsweise die folgenden Patentanmeldungen und Patente erwähnt: EP-B-5 129, EP-A-134 400 (= USP 4,555,518), EP-A-127 763 (= USP 4,560,693), EP-B-166 287 (= USP 4,758,579), EP-A-174 726, EP-A-201 575 (= USP 4,686,230), W089/05299 und W089/11479. - Es ist weiterhin bekannt, daß diese Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole ein Chiralitätszentrum besitzen und daß sie daher in ihre Enantiomeren trennbar sein sollten. Trotz der Vielzahl von Patentanmeldungen auf dem Gebiet der Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole ist bisher jedoch noch kein Verfahren beschrieben worden, mit dessen Hilfe die Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole in die optischen Antipoden getrennt werden könnten. Auch die Enantiomeren der Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole sind bisher (mangels eines geeigneten Trennverfahrens) noch nicht isoliert und charakterisiert worden.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun ein Verfahren gefunden, mit dessen Hilfe die nachstehend näher bezeichneten Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole in ihre optischen Antipoden gespaltet werden können.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel I,

worin

R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet.

R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und

R6 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy oder Benzyloxy bedeutet,

oder ihre Salze mit Basen mit konfigurativ einheitlichen chiralen Verbindungen der Formel II,

worin Rchi einen konfigurativ einheitlichen, chiralen Rest und X eine Abgangsgruppe darstellt, umsetzt, das erhaltene Isomeren- bzw. Diastereomerengemisch III,

worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Rchi einen konfigurativ einheitlichen, chiralen Rest darstellt, trennt und aus den optisch reinen Diastereomeren die konfigurativ einheitlichen, optisch reinen Verbindungen I durch Solvolyse in stark saurem Medium freisetzt.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste; beispielsweise seien der Butyl-, i-Butyl-, sec.-Butyl-, t-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethylund insbesondere der Methylrest genannt.

1-4C-Alkoxy steht für geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste; beispielsweise seien genannt der Butoxy-, i-Butoxy-, sec.-Butoxy-, t-Butoxy-, Propoxy-, Iso-propoxy-, Ethoxy- und insbesondere der Methoxyrest.

Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy-, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und der Difluormethoxyrest genannt.

Wenn R2 und R3 gemeinsam ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeuten, so sind die Substituenten R2 und R3 in Nachbarpositionen am Benzoteil des Benzimidazolringes gebunden.

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy seien beispielsweise der 1,1-Difluorethylendioxy- (-0-CF $_2$ -CH $_2$ -O-), der 1,1,2,2-Tetrafluorethylendioxy- (-0-CF $_2$ -CF $_2$ -O-) und insbesondere der Difluormethylendioxy- (-0-CF $_2$ -CHF-O-) genannt.

Als Verbindungen der Formel II kommen prinzipiell alle chiralen, konfigurativ einheitlichen Verbindungen infrage, die mit der Verbindung I oder ihrem Anion unter Abspaltung der Abgangsgruppe X zu reagieren in der Lage sind und deren Rest Rchi nach der Diastereomerentrennung glatt und ohne unerwünschte Nebenreaktionen wieder abgespalten werden kann.

Als Abgangsgruppen X kommen insbesondere alle nucleophil ablösbaren Atome oder Gruppen, wie beispielsweise Halogenatome (J, Br oder insbesondere Cl) oder durch Veresterung (z.B. mit Sulfonsäuren) aktivierte Hydroxylgruppen ($^{-0-S0}_2$ $^{-CH}_3$, $^{-0-S0}_2$ $^{-CF}_3$ oder $^{-0-S0}_2$ $^{-C}_6$ $^{H}_4$ $^{-p-CH}_3$) in Frage.

Als Reste Rchi kommen alle konfigurativ einheitlichen Reste infrage, die sich von natürlich vorkommenden oder synthetisch zugänglichen chiralen Verbindungen ableiten lassen und die solvolytisch unter sauren Bedingungen aus den Verbindungen III abgespalten werden können. Als Reste Rchi seien insbesondere genannt

- Glycosylreste, die sich von Glycopyranosen, Glycofuranosen oder Oligosacchariden ableiten und die gewünschtenfalls mit in der Kohlenhydratchemie üblichen Schutzgruppen teilweise oder vollständig geschützt sind, oder
- chirale, über das Sauerstoffatom verknüpfte Terpenalkoholreste, oder
- andere chirale, über das Sauerstoffatom verknüpfte Alkoholreste,

die jeweils an dem als Verknüpfungsglied fungierenden Sauerstoffatom eine Carbonylgruppe oder insbesondere eine Methylengruppe tragen.

Bevorzugte Reste Rchi sind Reste der Formel IV

$$R'-0-CH_2-$$
 (IV)

worin R' gemeinsam mit dem Sauerstoffatom, woran es gebunden ist, einen Glycosylrest, einen chiralen Terpenalkoholrest, oder einen sonstigen chiralen Alkoholrest darstellt.

Als Glycosylreste R'-O- seien beispielsweise die Reste genannt, die sich von natürlich vorkommenden Mono- oder Disacchariden, wie Arabinose, Fructose, Galactose, Glucose, Lactose, Mannose, Ribose, Xylose, Maltose, Sorbose oder N-Acetyl-D-glucosamin herleiten.

Als chirale Terpenalkoholreste R'-O- seien insbesondere solche Reste genannt, die sich von einem natürlich vorkommenden oder synthetisch leicht zugänglichen Terpenalkohol herleiten. Als beispielhafte Terpenalkohole seien hierbei genannt: Isopulegol, Neomenthol, Isomenthol, Menthol, Carveol, Dihydrocarveol, Terpinen-4-ol, Mirtenol, Citronellol, Isoborneol, Borneol, Isopinocampheol und insbesondere Fenchol.

Als sonstige chirale Alkoholreste R'-O- seien beispielsweise die Reste genannt, die sich von folgenden Alkoholen herleiten: Mandelsäureester, Cinchonidin, Cinchonin, Ephedrin, Serinmethylester, Sitosterol, 3-Hydroxy-2-methyl-propionsäuremethylester und Milchsäureethylester.

Ein besonderes bevorzugter Rest Rchi ist der Fenchyloxymethylrest.

Die Umsetzung der Verbindung I mit der Verbindung II erfolgt auf eine dem Fachmann vertraute Weise. Zur Erhöhung der Nucleophilie der Verbindungen I ist es zweckmäßig, diese zu deprotonieren, d.h. von den Salzen der Verbindungen I mit Basen auszugehen. Als Beispiele für basische Salze seien Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalze erwähnt, die beispielsweise durch Umsetzung der Verbindungen I mit den entsprechenden Hydroxiden (z.B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid) auf übliche Weise erhalten werden können.

Die Umsetzung der Verbindungen I mit Verbindungen II wird in inerten, protischen oder aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt. Als solche eignen sich beispielsweise Methanol, Isopropanol, Dimethylsulfoxid, Aceton, Acetonitril, Dioxan, Dimethylformamid und vorzugsweise N-Methylpyrrolidon.

Die Umsetzung wird – in Abhängigkeit von der Reaktivität der Verbindung II – vorzugsweise bei Temperaturen zwischen $-30\,^\circ$ C und $+100\,^\circ$ C, insbesondere bei Temperaturen zwischen $0\,^\circ$ C durchgeführt.

Die Trennung des nach der Umsetzung von I mit II erhaltenen Diastereomerengemisches erfolgt in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Chromatografie an geeigneten Säulen oder vorzugsweise durch fraktionierte Kristallisation.

Aufgrund der Prototropie im Benzimidazolteil der Verbindungen I (die 5- und 6-Positionen einerseits bzw. die 4- und 7-Positionen andererseits sind zueinander identisch) entstehen bei der Umsetzung mit den Verbindungen II bei entsprechendem Substitutionsmuster im Benzimidazol Isomerengemische. Zweckmäßigerweise werden die Isomeren noch vor Trennung der Diastereomeren voneinander getrennt, beispielsweise durch Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial (z.B. Kieselgel) und mit geeigneten Elutionsmitteln (z.B. Ethylacetat).

Die Freisetzung der konformativ einheitlichen Verbindungen I aus den optisch reinen Diastereomeren III erfolgt durch Solvolyse unter stark sauren Bedingungen. Als für die Solvolyse geeignete Reagenzien seien beispielsweise starke, höherkonzentrierte Säuren (z.B. 60-100 %-ige Schwefelsäure, konzentrierte Salzsäure, wasserfreie oder wasserhaltige Tetrafluorborsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Phosphorsäure oder Perchlorsäure), bevorzugt ca. 90 %-ige Schwefelsäure genannt. Die Freisetzung erfolgt vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 40 C. Bei der auf die Freisetzung folgenden Aufarbeitung wird vorteilhafterweise so verfahren, daß der pH-Wert möglichst rasch erhöht wird, beispielsweise durch Einbringen der stark sauren Lösung in Pufferlösung oder bevorzugt in Lauge.

Die Verbindungen der Formel II sind bekannt bzw. sie sind auf eine für den Fachmann vertraute Weise aus bekannten Verbindungen auf analoge Weise zugänglich. So können beispielsweise die Verbindungen II, in denen Rchi die Bedeutung der Formel IV hat und X ein Chloratom darstellt, durch Chlormethylierung entsprechender Alkohole [z.B. in Analogie zu R.C. Ronald et al., J. Org. Chem. 45 (1980) 2224] hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel III sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die konfigurativ einheitlichen, optisch reinen Verbindungen der Formel I sind ebenfalls neu und daher auch Gegenstand der Erfindung.

Als beispielhafte, durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellbare, optisch reine Verbindungen der Formel I und als dazugehörige erfindungsgemäße Zwischenprodukte III seien anhand der Substituentenbedeutungen in den obenstehenden Formeln I bzw. III die folgenden Verbindungen der nachstehenden Tabelle 1 besonders erwähnt:

Tabelle 1

R1	R2, R3		R4	R5	R6
Н	5-CF ₃	Н	Н	н	4-0CH ₃
Н	5-CF ₃	Н	3-CH ₃	Н	4-0CH ₃
Н	5-CF ₃	H	3-CH ₃	5-CH₃	4-0CH ₃
H	5-0CH ₃	н	3-CH ₃	5-CH ₃	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CH	₂ -0-	Н	Н	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CH	₂ -CH ₂ -O-	Н	Н	4-0CH ₃
Н	Н	5-0CF ₃	Н	н .	4-0CH ₃
Н	н	5-0CF ₃	3-CH ₃	н	4-0CH ₃
Н	Н	5-0CF ₃	н	5-CH ₃	4-0CH ₃
Н	Н	5-OCF ₂ CF ₂ H	Н	Н	4-0CH ₃
Н	Н	5-OCF2CF2H	3-CH ₃	н	4-0CH ₃
Н	Н	5-0CF ₃	3-CH₃	5-CH ₃	4-0CH ₃
Н	Н	5-OCH ₂ CF ₃	3-CH₃	Н	4-0CH ₃
Н	Н	5-OCF ₂ H	3-CH₃	н	4-0CH ₃
Н	5-OCF₂H	6-OCF _z H	Н	Н	4-0CH ₃
Н	5-OCF₂H	6-OCF _z H	3-CH₃	H	4-0CH ₃
Н	5-0CH ₃	6-OCF ₂ H	3-CH ₃	Н	4-0CH ₃
Н	H.	5-OCF _z C1	Н	Н	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF ₂ -0-		н	H	4-0CH ₃
H	5,6-0-CF ₂ -0-		3-CH ₃	H	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF _z -CHF-0-		Н	H	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF ₂	-CHF-0-	3-CH₃	Н	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF _z	-0-	Н	5-CH ₃	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF ₂	-CHF-0-	3-CH ₃	5-CH₃	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF _z	-CFC1-0-	3-CH ₃	H	4-0CH ₃
4-CH ₃	6-CH₃	5-OCF₂H	3-CH₃	Н	4-0CH ₃
Н	5-0CH ₃	6-OCF₂H	Н	H	4-0CH ₃
H	Н	5-OCF ₂ CF ₂ H	н	Н	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF ₂	-0-	H	H	4-0CH ₃
Н	Н	5-OCF2 CC1FH	н	H	4-0CH ₃
н	н	5-OCF ₂ CC1FH	Н	Н	4-0CH ₃
Н	Н	5-OCF2 CC1FH	3-CH ₃	Н	4-0CH ₃
4-CH ₃	6-CH ₃	5-0CF ₂ H	H	3-0CH ₃	4-0CH ₃

Fortsetzung Tabelle 1

R1	R2, R3		R4	. R5	R6
Н	Н.	5-OCF ₂ H	Н	3-0CH ₃	4-0CH ₃
Н	н	5-OCF ₂ H	3-CH ₃	5-0CH ₃	4-0CH ₃
Н	Н	5-0CF ₃	3-CH ₃	5-0CH ₃	4-0CH ₃
Н -	н	5-OCF ₂ CF ₂ H	н	3-0CH ₃	4-0CH ₃
H	Н	5-OCH ₂ CF ₃	н	3-0CH ₃	4-0CH ₃
H	5-0CH ₃	6-OCF ₂ H	н	3-0CH ₃	4-0CH ₃
H	5,6-0-CF	· 2 -0-	н	3-0CH ₃	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF	2 -CHF-0-	` Н	3-0CH ₃	4-0CH ₃
Н	н	5-0CF ₃	Н	5-0CH ₃	4-0CH ₃
Н	Н	5-OCF2CF2H	н	5-0CH ₃	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF	₂ -0-	н	5-0CH ₃	4-0CH ₃
H	5,6-0-CF	· 2 -0-	н	4-0CH ₃	5-0CH₂ <u>⟨ō</u> ⟩
H	н	5-OCF ₂ H	н	3-0CH ₃	4-0CH₂ <u>⟨ō</u> ⟩
н	н	5-OCF₂H	Н	4-0CH₃	3-0CH₂≺ <u>ō</u> >
. Н	H H	5-OCF ₂ H	3-CH ₃	4-0CH ₃	5-0CH₂≺ <u>ō</u> >
Н	н	5-OCF ₂ H	н	3-0CH ₃	4-OCH ₂ CF ₃
H	H .	5-OCF ₂ H	H	3-CH ₃	4-OCH ₂ CF ₃
Н	н	5-OCH ₂ CF ₃	H [.]	3-CH ₃	4-OCH ₂ CF ₃
Н .	5,6-0-CF	₂ 0-	, н	3-CH ₃	4-OCH ₂ CF ₃

Besonders bevorzugte, durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellbare Verbindungen sind die Verbindungen

- (+)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benz-imidazol,
- (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benz-imidazol,
- (+)-5-Methoxy-2- $\{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]$ sulfinyl $\}$ -1H-benz-imidazol,
- (-)-5-Methoxy-2- $\{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]$ sulfinyl $\}$ -1H-benz-imidazol,
- $(+)-2-\{[3-Methy]-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridiny]\}$ methyl $\}$ sulfinyl-1H-benzimidazol und
- $(-)-2-\{[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methyl\}$ sulfinyl-1H-benzimidazol,

und ihre Salze mit Basen.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung. Die Abkürzung h steht für Stunde(n), Schmp. für Schmelzpunkt.

Beispiele

1. (+)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1[(+)-fechyloxymethyl]-benzimidazol

Zu einer Lösung von 50 g (0,123 Mol) (\pm)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimeth-oxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol-Na-Salz in 125 ml N-Methyl-pyrrolidon tropft man bei einer Temperatur von 25-35 C innerhalb einer Stunde 27,5 g (0,136 Mol) (+)-Fenchyl-chlormethylether zu. Nach 6 h wird mit 500 ml Wasser verdünnt, der pH-Wert auf 9,0 gestellt und dreimal mit je 100 ml Di-chlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum vollständig eingeengt. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat). Man isoliert 25,2 g (74 %) eines Diastereomerengemisches aus (+)- und (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol als blaßgelbes, allmählich kristallisierendes Öl (Rf.-Wert in Ethylacetat ca. 0,85). Viermalige Umkristallisation aus Ethylacetat/Diisopropylether liefert die Titelverbindung (9,0 g, 71,4 %) in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 138-139 C {[α] = +155,2 (c=1, Chloroform)}.

2. (+)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol

1,0 g (1,8 mMol) (+)-5-Difluormethoxy-2- $\{[(3,4-dimethoxy-2-pyridiny]) methyl]$ -sulfinyl $\}$ -1-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol werden portionsweise bei 5- 10° C unter Rühren in 7 ml 90 %-ige Schwefelsäure eingetragen. Nach vollständiger Auflösung wird das Reaktionsgemisch unter Kühlung in 8N Natronlauge eingetropft, der pH auf 7,5 gestellt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeengt. Der rote, ölige Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol) und anschließend aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 0,3 g (44 %) der Titelverbindung als farbloses Kristallisat vom Schmp. 147-148 C (Zers.) $\{[\alpha]_{D}^{22} = +146,0^{\circ}\}$ (c= 0,5, Acetonitril/Methanol 1:1)}.

3. (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1[(-)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 28 g (0,069 Mol) (±)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol-Na-Salz mit 16,5 g (0,084 Mol) (-)-Fenchyl-chlormethylether in 75 ml N-Methylpyrrolidon nach Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol) 11,0 g (58 %) eines Diastereomerengemisches aus (+)-und (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1-[(-)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol. Mehrmalige Umkristallisation aus Ethylacetat/Diisopropylether liefert die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle (4,0 g, 72 %) vom Schmp. 138-139 C {[α] α = -152,8 (c=1, Chloroform)}.

4. (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise erhält man aus 1 g (1,8 mMol) (-)-5-Difluormethoxy-2- $\{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl\}-1-[(-)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol in 7 ml 90 %-iger Schwefelsäure 0,25 g (36 %) der Titelverbindung vom Schmp. 144-145 C (Zers.) <math>\{[\alpha]_D^{22} = -144,4\}$ (c= 0,5, Acetonitril/Methanol 1:1)}.

5. (+)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise erhält man aus (\pm)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimida-zol-Na-Salz (60 mMol) in 80 ml N-Methylpyrrolidon nach Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat) nach mehrmaliger Umkristallisation aus Ethylacetat/Diiso-propylether 3,1 g (40 %) der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 161 C (Zers.) {[α] = +103,0 (c=1, Chloroform)}.

(+)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise erhält man aus 0,51 g (1 mMol) (+)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidzol in 4 ml 90 %-iger Schwefelsäure 0,15 g (43 %) der Titelverbindung als amorphen Feststoff {[α] = +165 (c= 0,5, Chloroform)}.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole erstmals in ihre optischen Antipoden aufgespalten werden. Als besonders überraschend ist hierbei die Tatsache zu werten, daß die Freisetzung der optisch reinen Verbindungen aus den Diastereomeren mit Hilfe hochkonzentrierter Mineralsäuren vorgenommen wird, obwohl bekannt ist, daß es sich bei den Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen um sehr säurelabile Verbindungen handelt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden als Wirkstoffe in Arzneimitteln für die Behandlung von Magen- und Darmerkrankungen eingesetzt. Bezüglich der Anwendungsweise und Dosierung der Wirkstoffe wird z.B. auf das europäische Patent 166 287 verwiesen.

<u>Patentansprüche</u>

1. Konfigurativ einheitliche, optisch reine Verbindungen der Formel I

worin

- R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 Wasserstoff, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,
- R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet.
- R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und
- R6 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy oder Benzyloxy bedeutet,

und ihre Salze mit Basen.

- 2. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- $(+)-5-Difluormethoxy-2-\{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benz-imidazol,$
- (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benz-imidazol,
- (+)-5-Methoxy-2- $\{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]$ sulfinyl $\}$ -1H-benzimidazol,

- (-)-5-Methoxy-2- $\{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]$ sulfinyl $\}$ -1H-benz-imidazol,
- $(+)-2-\{[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methyl\}$ sulfinyl-1H-benz-imidazol und
- $\label{eq:continuity} $$ (-)-2-\{[3-Methy]-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]$ methyl} sulfinyl-1H-benzimidazol,$

und ihren Salzen mit Basen.

3. Verfahren zur Herstellung von konfigurativ einheitlichen, optisch reinen Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man Racemate von Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, oder ihre Salze mit Basen, mit konfigurativ einheitlichen, chiralen Verbindungen der Formel II,

worin Rchi einen konfigurativ einheitlichen, chiralen Rest und X eine Abgangsgruppe darstellt, umsetzt, das erhaltene Isomeren- bzw. Diastereomerengemisch III,

worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Rchi einen konfigurativ einheitlichen, chiralen Rest darstellt, trennt und aus den optisch reinen Diastereomeren die konfigurativ einheitlichen, optisch reinen Verbindungen I durch Solvolyse in stark saurem Medium freisetzt und gewünschtenfalls anschließend in die Salze mit Basen überführt.

- 4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- (+)-5-Difluormethoxy-2- $\{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]$ sulfinyl $\}$ -1H-benzimidazol,
- $(-)-5-Difluormethoxy-2-\{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl\}-1H-benz-imidazol,$
- (+)-5-Methoxy-2- $\{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]$ sulfinyl $\}$ -1H-benz-imidazol,
- (-)-5-Methoxy-2- $\{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]$ sulfinyl $\}$ -1H-benzimidazol,
- $(+)-2-\{[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methyl\}$ sulfinyl-1H-benzimidazol und
- $(-)-2-\{[3-Methy]-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridiny]$ methyl $\}$ sulfinyl-1H-benzimidazol,

oder ihr Salz mit Basen herstellt.

5. Zwischenprodukte der Formel III,

worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Rchi einen konfigurativ einheitlichen, chiralen Rest darstellt.

6. Zwischenprodukte nach Anspruch 5, worin Rchi einen Fenchyloxymethylrest darstellt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP91/02096

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, Indicate all) 6				
		onal Patent Classification (IPC) or to both Nat		
	C1.5	CO7D 401/12, CO7B 57		
IL FIELD	6 SEARCH	IED		
		Minimum Docume	ntation Searched 7	
Classificati	on System		Classification Symbols	
Int.	C1.5	C07D		
		Documentation Searched other to the Extent that such Documents	than Minimum Documentation s are included in the Fields Searched ⁸	
iii. DOCU		ONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citati	on of Document, 11 with Indication, where app	propriate, of the relevant passages 12	Relevant to Claim No. 13
X	ANA	ALYTICAL BIOCHEMISTRY, Vol Allenmark et al:"Direct a Series of Pharmacologi Sulfoxides by High-Perfo Chromotography", see pag	Optical Resolution of cally Active Racemic rmance Liquid Affinity	1-2
Α	US,	A, 4686230 (RAINER ET AL see column 2 and example		1-2
X	ACT	A CHEMICA SCANDINAVICA, Volume Brändström et al: "Chemic Omeprazole and Omeprazole Reaction of N-alkylated Omepraxole Analogues with pages 587-594; see pages	al Reactions of e Analogues. V. The Derivatives of h 2-Mercaptoethanol",	5
Α	US,	A, 4873337 (SIH ET AL) 10 see example 27 and claim		5.
"A" doc con "E" earl filin "L" doc white citat "O" doc othe "P" doc late	ument definisidered to be ier document g date ument which is cited to the cited to	of cited documents: 10 ing the general state of the art which is not e of particular relevance it but published on or after the international in may throw doubts on priority claim(s) or o establish the publication date of another especial reason (as specified) ing to an oral disclosure, use, exhibition or sched prior to the international filing date but iterity date claimed	"T" later document published after the or priority date and not in conflic cited to understand the principle invention. "X" document of particular relevance cannot be considered novel or involve an inventive step. "Y" document of particular relevance cannot be considered to involve a document is combined with one of ments, such combination being of in the art. "A" document member of the same priority and the same priority of the same priority and the same	twith the application but or theory underlying the e; the claimed invention cannot be considered to e; the claimed invention in inventive step when the or more other such docu- byious to a person skilled
		npletion of the International Search	Date of Mailing of this international Sea	rch Report
		1992 (05.02.92)	17 March 1992 (17.03.	92)
	al Searching		Signature of Authorized Officer	
Europ	ean Pat	ent Office		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.PCT/EP 91/02096

SA

52741

This annex firsts the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 30/11/91. The European Patent office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent (amily member(s)		Publication date
US-A-	4686230	11/08/87	AU-D- EP-A- JP-T- WO-A-	5198886 0201575 62500664 86/02646	15/05/86 20/11/86 19/03/87 09/05/86
US-A-	4873337	10/10/89	AU-B- AU-D- EP-A-	568441 4669085 0176308	24/12/87 10/04/86 02/04/86

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/02096

L KLA	SSIFIKATION	DES ANMELDUNGSGENSTANDS (bei m	ehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeb	en) -
Nach di	Internations	len Patentklassifikation (IPC) oder nach der	r nationalen Klasssifikation und der IPC	
InLCI5	C 0/ D	401/12, C 07 B 57/00		
II. REC	HERCHIERTE	SACHGEBIETE	7	
		Recherchierter Mi		
	ationssystem		Kisssifikationssymbole	
Int.CI.5		C 07D		
		Recherchierts nicht zur u	m Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, a nter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸	oweit diese
III. EINS	CHLÄGIGE V	ERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		1
Art *	Kennzeichnu	ng der Veröffentlichung ¹¹ ,soweit erforderlic	b unter Angabe der maßgeblichen Teile ^{LC}	Betr. Anspruch Nr. ¹³
x	Al a Su	ICAL BIOCHEMISTRY, Band. lenmark et al: "Direct Op Series of Pharmacological lfoxides by High-Performa romotography", siehe Seit	tical Resolution of ly Active Racemic nce Liquid Affinity	1-2
A	US, A,	4686230 (RAINER ET AL) 1 hee Spalte 20 und Beispie	1 August 1987, 1 8	1-2
-			ļ	
X	Bra Ome Rea Ome	demica Scandinavica, Band andström et al: "Chemical eprazole and Omeprazole A action of N-alkylated Der epraxole Analogues with 2 iten 587-594. Siehe Seite	Reactions of nalogues. V. The ivatives of -Mercaptoethanol ^u ,	5
	L			
"A" Ver defi "E" âlts tios	ölfentlichung, injert, aber nic eres Dokumen naten Anmelde Elfentlichung	ien von angegebenen Veröffentlichungen 10 : die den allgemainen Stand der Technik cht als besonders bedeutsam anzusehen ist I., das jedoch erst am oder nach dem interna Idatum veröffentlicht worden ist die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch einen zu lassen, oder durch die das Veröf-	meldedatum oder dem Prioritätsdatum vert ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert.	sondern nur zum genden Prinzips gegeben ist 1. die beanspruch-
fen nar em	tlichungsdatur inten Veröffen anderen beso	n einer anderen im Kecherchenbericht ge- Hichung belegt werden soll oder die aus ein nderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt	keit beruhend betrachtet werden ') 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedoutung te Erfindung kann nicht als auf erfinderisci	j, die bezaspruch- her Tätigkeit be-
ein bez	e Benutzung, (zieht	die sich auf eine mündliche Offenberung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen	ruhend betrachtet werden, wenn die Veröfte einer oder mehreren anderen Veröftentlich gorie in Verbindung gebracht wird und dies einen Fachmann nahellegend ist	ntlichung mit ungen dieser Kate-
tur	öffentlichung, n, aber nach de nt worden ist	die vor dem Internationalen Anmeldeda- em beanspruchten Prioritätsdatum veröffent-		tentfamilie ist
	CHEINIGUNG as Abschlusser	s der internationalen Recherche	Absendedatum das internationalen Recherchenber	1
	bruar 19		17, 03. 92 Unterschrift des bevollpstrijft ten Bediensteten Natalie Weinberg	
Internation	onale Recherci	nenbehörda	Natalie Weinberg	
	Euro	opäisches Patentamt		

L EINS	CHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2) Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US, A, 4873337 (SIH ET AL) 10 Oktober 1989, Siehe Beispiel 27 und Anspruch 3	5
	 ,	
ĺ		
•		ŀ
•		·
		·
	·	. •
	·	·
	·	
]

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 91/02096

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten

Patentaskumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 30/11/91

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenhericht angeführtes Patentalekument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Dates der Veröffestlichung 15/05/86 20/11/86 19/03/87 09/05/86
US-A- 4686230	686230 11/08/87 AU EP JP WO		5198886 0201575 62500664 86/02646	
JS-A- 4873337	10/10/89	AU-B- AU-D- EP-A-	568441 4669085 0176308	24/12/87 10/04/86 02/04/86
		-		
·				

FPO FORM TOTAL

: + :